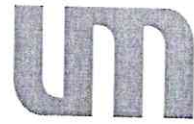


Recenzja pozytywna

Przewodnicząca
Rady Dyscypliny Nauki Medyczne
Katarzyna Sierakowska
dr hab. Katarzyna Sierakowska, prof. UMK



UNIwersytet
MEDYCZNY
W ŁÓDZI

Łódź, dn. 09.07.2023 r.

Dr hab. n. med. prof. UM Katarzyna Taran
Kierownik Pracowni Frakcjonowania
Izotopowego w Procesach Patologicznych
Zakład Patomorfologii
Katedra Onkologii
Uniwersytetu Medycznego w Łodzi
92-213 Łódź, ul. Pomorska 251
+48 426757625
katarzyna.taran@umed.lodz.pl

Recenzja rozprawy doktorskiej
pt.: „Ocena wartości rokowniczej oraz korelacji kliniczno-biologicznych
białka SATB1 wśród wybranych grup pacjentów onkologicznych
leczonej operacyjnie”
autorstwa mgr Justyny Durślewicz

Promotor: Prof. dr hab. n. med. i n. o zdr. Dariusz Grzanka

Najnowsze odkrycia w obszarze onkologii obejmują wiedzę na temat kontroli ekspresji genów poprzez zmiany struktury chromatyny i modyfikacje określonych jej regionów. Do tego kręgu badań zalicza się ewaluację komórkowych i molekularnych mechanizmów aktywności SATB1, będącą wiodącym przedmiotem ocenianej pracy. Jak już udokumentowano np.: w grupie rozrostów głowy i szyi, SATB1 odgrywa rolę we wzroście i rozsiewie nowotworów. Działanie SATB1 opiera się m.in.: na ingerencji w cykl komórkowy, apoptozę oraz wpływie na geny przejścia nabłonkowo-mezenchymalnego - procesu kluczowego w rozprzestrzenianiu się choroby nowotworowej, a tym samym kluczowego dla rokowania w przypadku chorych nowotworowo.

Wiedza o funkcji SATB1 nie jest jednak kompletna, zwłaszcza w odniesieniu do rozrostów u ludzi, co ogranicza poszukiwania potencjalnych praktycznych zastosowań.

Nowotwory wybrane do przedłożonych do oceny badań, zarówno rak płuc, jak i rak trzustki wyróżniają się najwyższą śmiertelnością i wspólnie obrazują najistotniejszy obecny i przyszły problem medyczny w obszarze onkologii. Rak płuc już aktualnie jest najczęstszą przyczyną zgonów z powodów onkologicznych na świecie, a włączenie do badań raka trzustki wskazuje na przyszłościowy charakter przeprowadzonej ewaluacji, biorący już dziś pod uwagę zagrożenia wynikające z obserwowanego trendu rosnącej zapadalności, z prognozą, że rak trzustki zajmie wkrótce drugie miejsce pod względem śmiertelności w chorobie nowotworowej.

Obserwowane w codziennej praktyce onkologicznej porażki terapeutyczne nie mogą być w pełni zrozumiane na obecnym etapie rozwoju wiedzy, dlatego też poszukiwanie informacji w zupełnie nowych obszarach, do których należy analiza mechanizmów i efektów modelowania struktury chromatyny jądrowej i szlaków transkrypcyjnych, w tym roli białka SATB1, daje nadzieję na ujawnienie znalezisk o potencjalnych implikacjach klinicznych.

Przedstawiona do oceny rozprawa doktorska porusza niezwykle aktualną w badaniach naukowych problematykę roli białek organizatorów genomu i obejmuje dwie powiązane tematycznie oryginalne publikacje naukowe o całkowitym współczynniku oddziaływania $IF=5,177$ i 200 punktach wg MNiSW. Pierwsza z prac dotyczy znaczenia rokowniczego SATB1 i markerów z nim powiązanych u chorych z niedrobnokomórkowym rakiem płuc w I i II stadium zaawansowania klinicznego choroby nowotworowej, a druga - u chorych z rakiem gruczołowym trzustki.

Omówienie prac włączonych do cyklu i ukazanie należących do rozprawy publikacji poprzedzone jest podziękowaniami, spisem treści, notą informacyjną i wykazem publikacji stanowiących rozprawę doktorską, wykazem skrótów, wprowadzeniem w zagadnień będące tematem pracy doktorskiej (białko SATB1, rak płuc, rak trzustki) i podaniem czterech celów rozprawy, a zakończone – podsumowaniem, sześcioma wnioskami, listą 44 pozycji piśmiennictwa, oświadczeniami współautorów i zgodą komisji bioetycznej oraz streszczeniami w języku polskim i angielskim.

Przedstawiona praca ma formę odpowiadającą rozprawie doktorskiej a współczynniki bibliometryczne składających się na nią publikacji uzasadniają powstanie rozprawy. Odpowiedni układ ukazanych treści w klarowny sposób ukazuje

merytoryczne aspekty badanego problemu, dowodząc znajomości przedstawionej problematyki i zaangażowania Doktorantki.

Celami badań ukazanych w powiązanim tematycznie cyklu prac stanowiących rozprawę doktorską mgr Justyny Durślewicz były:

1. Określenie niezależnej wartości rokowniczej SATB1 z uwzględnieniem jego subkomórkowej lokalizacji ocenionej immunohistochemicznie w kohorcie własnej oraz publicznie dostępnych danych transkryptomicznych pozyskanych z The Cancer Genome Atlas (TCGA)
2. Ocenę zależności pomiędzy tkankową ekspresją SATB1 a wybranymi danymi klinicznymi, histologicznymi oraz biologicznymi (TLR2, SMAD3, ezryna oraz β -katenina) analizowanych grup pacjentów
3. Określenie wpływu panelu uwzględniającego SATB1 oraz powiązanych markerów na czas przeżycia pacjentów w analizowanych grupach
4. Ocenę wzajemnych korelacji biologicznych pomiędzy ekspresją SATB1 a funkcjonalnie powiązаныmi markerami: TLR2, SMAD3, EZR oraz CTNNB1

Wybrane cele ukazują szeroki obszar złożonych zależności będących przedmiotem badań, a poszerzenie ich o ocenę ekspresji SATB1 w aspekcie cech histoklinicznych dodaje, tak istotny w onkologii – potencjalnie aplikacyjny charakter wyników. Zwraca także uwagę wybór grup rozrostów będących istotą rozprawy tj. raka płuc i raka trzustki, nowotworów o obecnym i przyszłym największym znaczeniu klinicznym z uwagi na śmiertelność obserwowaną w tych jednostkach. Dodatkowym walorem jest podjęcie się przez Doktorantkę ewaluacji ekspresji SATB1 w aspekcie złożonych interakcji z wieloma czynnikami tj.: TLR2, SMAD3, ezryną, β -kateniną, TLR2, SMAD3 i CTNNB1 oraz poszerzona analiza wyników w oparciu o dostępne dane z The Cancer Genome Atlas (TCGA).

Pierwsza praca naukowa z przedstawionego do oceny cyklu to publikacja oryginalna: 'Prognostic significance of TLR2, SMAD3 and localization-dependent SATB1 in stage I and II non-small cell lung cancer patient', która ukazała się w Cancer Control 2021: Vol.28, s. 1-14. Współczynnik oddziaływania wynosi: IF=2,339 (100 punktów wg MNiSW).

Ukazane w niej badania przeprowadzono z wykorzystaniem immunohistochemii na materiale pochodzącym od 69 chorych z niedrobnokomórkowym rakiem płuc. W

pracy ukazano zróżnicowanie immunoekspresji badanych białek ze szczególnym uwzględnieniem SATB1, którego obecność okazała się niezależnym czynnikiem prognostycznym dla chorych w I i II stadium klinicznego zaawansowania choroby. Udokumentowano także znaczenie rodzaju ekspresji SATB1 (jądrowa vs. cytoplazmatyczna). Ponadto istotnie wzbogacono wyniki o analizę dostępnych danych z TCGA, która ujawniła związek pomiędzy poziomem mRNA SATB1 a czasem przeżycia chorych.

Ważnym elementem o potencjalnych implikacjach klinicznych zawartym w pracy jest wykazanie zróżnicowanie ekspresji badanych białek i powiązanie stopnia złośliwości histologicznej nowotworu oraz stopnia zaawansowania klinicznego choroby (w tym cechy T) z ekspresją SMAD3 oraz typu histopatologicznego nowotworu z ekspresją TLR2.

Oprócz przyjętych ewaluacji przeżycia całkowitego, Doktorantka analizowała ekspresję wybranych białek całościowo, co doprowadziło do wniosku, że złożone immunoprofilowanie pozwala lepiej przewidzieć losy chorych oraz że profil SATB1^{high}/SMAD3^{high}/TLR2^{low} wiąże się z najdłuższym przeżyciem całkowitym.

Ponadto, Autorka wskazuje, że subkomórkowa lokalizacja SATB1 jest niejednorodna co ma znaczenie prognostyczne, a tym samym, wskazuje kierunek dalszych badań nad rolą i potencjalnym praktycznym wykorzystaniem oceny SATB1 jako czynnika rokowniczego u chorych z niedrobnokomórkowym rakiem płuc.

Podkreślane przez Doktorantkę zróżnicowanie ekspresji SATB1 udokumentowane w wynikach pracy jest interesującym znaleziskiem, wpisującym się obraz funkcji SATB1 ukazany w najnowszej literaturze przedmiotu, gdzie podkreśla się konieczność wieloaspektowego podejścia oraz celowość prowadzenia bardziej złożonych ewaluacji np. uwzględniających także możliwą heterogenność wewnątrz- i międzynowotworową. SATB1 przeprogramowuje profile chromatyny i transkrypcji, aby promować wzrost i inwazję komórek nowotworowych oraz hamować apoptozę, co prowadzi do progresji guza i powstawania przerzutów. Białko SATB1 jest postrzegane jako globalny regulator ekspresji genów w nowotworzeniu, co potencjalnie może być wykorzystane jako cel nowych terapii. Dotychczas przeprowadzone badania na zwierzętach dowiodły, że terapeutyczna redukcja SATB1 wiąże się ze zmniejszeniem proliferacji komórek nowotworowych oraz indukcją apoptozy poprzez wpływ na kluczowe procesy komórkowe i szlaki molekularne.

Druga z przedstawionych do oceny prac to publikacja oryginalna 'Prognostic significance of SATB1, SMAD3, Ezrin and β -catenin in patients with pancreatic adenocarcinoma'. Ukazała się ona w Appl. Sci. Basel 2022: Vol. 12(1), 306. Współczynnik oddziaływania wynosi: IF=2,838 (100 punktów wg MNIŚW). Badania ukazane w tej publikacji, pozwoliły na pełną realizację koncepcji rozprawy stworzonej przez Doktorantkę, poprzez ukazanie złożonych mechanizmów, w których bierze udział SATB1 w biologii kolejnego nowotworu - raka gruczołowego trzustki.

Badania przeprowadzono z wykorzystaniem nowoczesnej techniki mikromacierzy tkankowych, na materiale pochodzącym od 68 chorych z rakiem gruczołowym trzustki, zarówno w utkaniu nowotworu, jak i tkankach otaczających, a ponadto, podobnie jak w poprzedniej pracy - wzbogacono wyniki o analizę danych z TCGA.

Udokumentowano zróżnicowanie immunoekspresji badanych białek (SATB1, SMAD3, ezryny i β -kateniny) oraz zbadano korelacje z cechami histoklinicznymi i związek z czasem przeżycia chorych. W przypadku SATB1 ujawniono związek cytoplazmatycznej ekspresji z czasem przeżycia chorych w grupie badanej, a ponadto wykazano w analizie wieloczynnikowej na podstawie danych z TCGA, że wysoki poziom mRNA SATB1 jest niezależnym markerem rokowniczym; odkryto także związki ekspresji innych badanych białek ze stopniem zaawansowania klinicznego choroby nowotworowej, stopniem złośliwości histopatologicznej lub czasem przeżycia chorych (ezryna, SMAD3, CTNNB1). Ponadto SMAD3 i ezryna okazały się niekorzystnymi niezależnymi czynnikami rokowniczymi w kohorcie TCGS.

Interesującą, podsumowującą częścią pracy jest ewaluacja koekspresji badanych białek i wyłonienie na jej podstawie konkretnych profili o znaczeniu rokowniczym dla chorych z rakiem gruczołowym trzustki oraz analiza wzbogacenia funkcjonalnego.

Walorem pracy widocznym w ogólnie dostępnej wersji internetowej publikacji jest bogata szata graficzna o wysokiej jakości, ukazująca zarówno zróżnicowanie ekspresji badanych białek, jak i złożoność sieci interakcji białko-białko stworzone za pomocą narzędzi bioinformatycznych.

W obu przedstawionych do oceny pracach Doktorantka była pierwszym autorem. Przeprowadzone badania pozwoliły na konkluzję, że uzyskane w projekcie badawczym wyniki mogą wskazywać, że ewaluacja ekspresji białka SATB1 oraz innych badanych markerów z nim powiązanych może okazać się przydatna klinicznie

w ocenie rokowniczej, zarówno w przypadku chorych z niedrobnokomórkowym rakiem płuc w I i II stadium zaawansowania, jak i z rakiem gruczołowym trzustki.

Ponadto wyraźnie zobrazowano złożoność funkcji SATB1 i interakcji tego białka w chorobie nowotworowej. Wartościowym jest wykazanie, iż niezbędna jest odrębna analiza jądrowej i cytoplazmatycznej lokalizacji SATB1 oraz ekspresji tego białka w relacji do ekspresji innych regulatorów nowotworzenia. Nowatorską jest próba stratyfikacji chorych o znaczeniu rokowniczym na podstawie złożonego immunoprofilowania ekspresji badanych białek oraz ujawnienie służących temu celowi – paneli, wyłonionych poprzez analizę uzyskanych wyników.

Przedstawione do oceny badania złożonych interakcji SATB1 poszerzyły wiedzę na temat biologii dwóch rozrostów nowotworowych charakteryzujących się najwyższą śmiertelnością, a co najważniejsze doprowadziły do wskazania w obu z nich konkretnych immunoprofilów, których ewaluacja ma znaczenie prognostyczne.

Uzyskane wyniki dokumentują złożoność reakcji związanych z aktywnością SATB1 w chorobie nowotworowej oraz ukazują to białko jako obiecujący przedmiot dalszych badań dla bardziej skutecznego i bardziej spersonalizowanego leczenia chorych.

W podsumowaniu recenzji stwierdzam, że złożona przez mgr Justynę Durślewicz rozprawa zatytułowana "Ocena wartości rokowniczej oraz korelacji kliniczno-biologicznych białka SATB1 wśród wybranych grup pacjentów onkologicznych leczonych operacyjnie" stanowi oryginalne rozwiązanie problemu naukowego w dziedzinie nauk medycznych.

Doktorantka udowodniła, że potrafi sformułować i rozwiązać problem naukowy, odpowiednio dobierając i wykorzystując narzędzia badawcze oraz zinterpretować i przedyskutować osiągnięte wyniki w oparciu o literaturę przedmiotu. Rozprawa wskazuje na dużą wiedzę teoretyczną i umiejętności praktyczne Doktorantki, zdolność do samodzielnego prowadzenia badań w obszarze medycyny oraz możliwości dalszego rozwoju naukowego.

Należy podkreślić przejrzystość struktury pracy, staranność formy oraz odpowiedni dobór i jasność w ukazaniu zawartych treści, a także podjęcie się przez Doktorantkę badań o szerokim zakresie oraz dokonanie analizy wyników w złożonym obszarze badawczym, która doprowadziła do wysnucia przedstawionych w rozprawie

sześciu wniosków o wyraźnym ukierunkowaniu praktycznym, korespondujących z celami pracy.

Biorąc powyższe pod uwagę, przedstawiona przez mgr Justynę Durślewicz rozprawa spełnia warunki określone w art. 187 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 roku Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce, zatem wnioskuję do Wysokiej Rady Dyscypliny Nauki Medyczne Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu o dopuszczenie mgr Justyny Durślewicz do dalszych etapów przewodu doktorskiego.



Dr hab. n. med. prof. UM Katarzyna Taran

Kierownik Pracowni Frakcjonowania
Izotopowego w Procesach Patologicznych

Zakład Patomorfologii

Katedra Onkologii

Uniwersytetu Medycznego w Łodzi